

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/87

A61K 31/343 A61P 25/24

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01133947.0

[43] 公开日 2002 年 3 月 13 日

[11] 公开号 CN 1339435A

[22] 申请日 2001.8.17 [21] 申请号 01133947.0

[30] 优先权

[32] 2000.8.18 [33] DK [31] PA_2000_01231

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 H·彼得森 H·阿马蒂安

R·丹瑟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

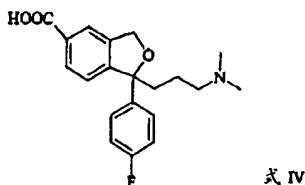
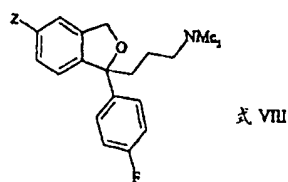
代理人 王景朝 郭广迅

权利要求书 7 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备西酞普兰的方法

[57] 摘要

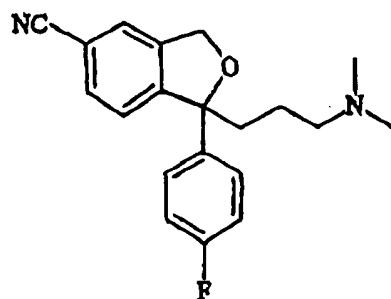
公开了一种制备西酞普兰的方法,包括将式 VIII 化合物转化为其中 Z 是卤素的式 IV 化合物,随后将式 IV 化合物转化为西酞普兰。还公开了制备式 IV 化合物的方法。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

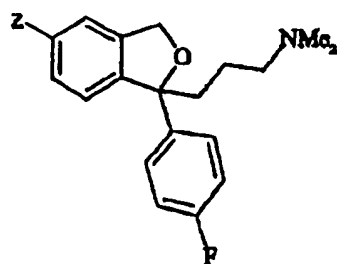
1. 一种制备西酞普兰的方法



式 I

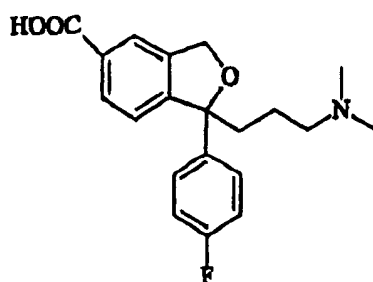
包括:

将式 VIII 化合物转化为式 IV 化合物,



式 VIII

5 其中 Z 是卤素,



式 IV

随后将式 IV 化合物转化为西酞普兰。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于:

10 i) 将式 IV 化合物与脱水剂和式 $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$ 的磺酰胺反应, 其中 R 是:

a) 任选被取代的 NH_2 , 或 C_{1-6} 烷氧基,

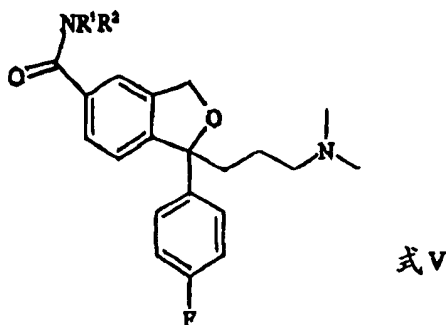
b) 任选被卤素, C_{1-4} 烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的芳氧基或杂芳氧基, 或

15

c) 任选被卤素, C_{1-4} 烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的芳基或杂芳基;

或

5 ii) 将式 IV 化合物转化为相应的式 V 酰胺



其中 R^1 和 R^2 独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 被一个或多个选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 芳基和杂芳基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 芳氧基, 杂芳氧基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, 或三取代的甲硅烷基, 其中三取代的甲硅烷基中取代基独立地是 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或芳基- C_{1-6} -烷基, 然后将式 V 酰胺与脱水剂反应,

从而得到碱形式的西酞普兰或其药学上可接受的盐。

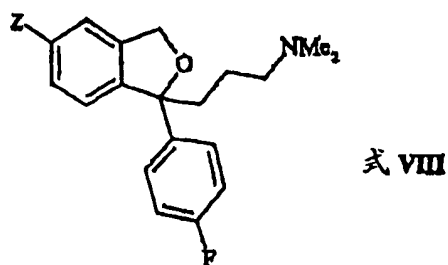
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中式 IV 化合物与 $SOCl_2$ 和硫酰胺反应。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其特征在于, 反应在环丁砜中进行。

15 5. 根据权利要求 2 的方法, 其中式 IV 化合物与 $POCl_3$ 和叔丁胺反应。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 式 IV 化合物经下述步骤获得:

i) 将式 VIII 化合物



20 其中 Z 是卤素,

与 Mg 或有机锂化合物例如正丁基锂反应, 或与有机金属配合物反应形成第一中间体, 其中所述的有机金属配合物由 Mg 和/或 Mn 和/或 Li 和烷基或芳基组成;

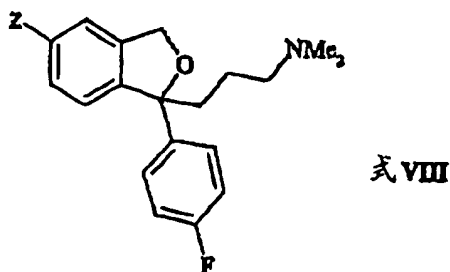
- ii) 随后所述的第一中间体与 CO_2 , CS_2 或式 IX 化合物反应, 生成第二中间体,



- 其中 A 和 X 独立地选自卤素, CN, OR^5 或 SR^6 , 其中 R^5 和 R^6 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被下列基团取代的: 卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基, NR^7R^8 , 其中, R^7 和 R^8 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的; Y 是 O, S 或 NR^9 , 其中 R^9 选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的;

iii) 然后将所述的第二中间体与水, 氢氧化物如氢氧化钠, 或酸的水溶液反应。

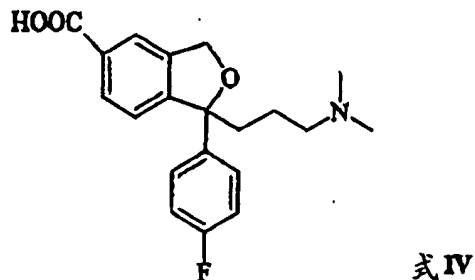
7. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 将式 VIII 化合物



- 其中 Z 是 Br 或 I,

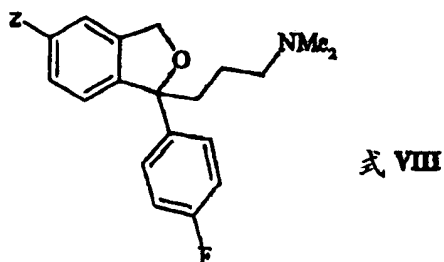
在金属催化剂如镍或钨基催化剂存在下与任选地被取代的乙烯基或炔基基团偶联, 然后将乙烯基或炔基基团氧化成羧基, 得到式 IV 化合物。

8. 制备式 IV 化合物的方法,



包括

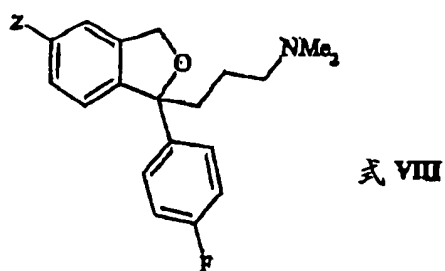
将式 VIII 化合物转化为式 IV 化合物,



5 其中 Z 是卤素。

9. 根据权利要求 8 的方法, 其特征在于, 经下列步骤得到式 IV 化合物:

i) 将式 VIII 化合物



其中 Z 是卤素,

10

与 Mg 或有机锂化合物例如正丁基锂反应, 或与有机金属配合物反应形成第一中间体, 其中所述的有机金属配合物由 Mg 和/或 Mn 和/或 Li 和烷基或芳基组成;

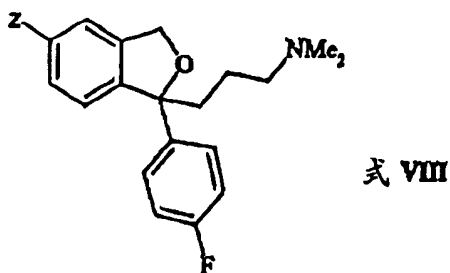
15 ii) 随后所述的第一中间体与 CO₂, CS₂ 或式 IX 化合物反应, 生成第二中间体,



其中 A 和 X 独立地选自卤素, CN, OR⁵ 或 SR⁶, 其中 R⁵ 和 R⁶ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C₁₋₆ 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被下列基团取代的: 卤素, C₁₋₄-烷基, 氰基, 羟基, C₁₋₄ 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C₁₋₄ 烷基氨基或二-C₁₋₄ 烷基氨基, NR⁷R⁸, 其中, R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢, C₁₋₆ 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C₁₋₆ 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C₁₋₄-烷基, 氰基, 羟基, C₁₋₄ 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C₁₋₄ 烷基氨基或二-C₁₋₄ 烷基氨基取代的; Y 是 O, S 或 NR⁹, 其中 R⁹ 选自氢, C₁₋₆ 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C₁₋₆ 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C₁₋₄-烷基, 氰基, 羟基, C₁₋₄ 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C₁₋₄ 烷基氨基或二-C₁₋₄ 烷基氨基取代的;

iii) 然后将所述的第二中间体与水, 氢氧化物如氢氧化钠, 或酸的水溶液反应。

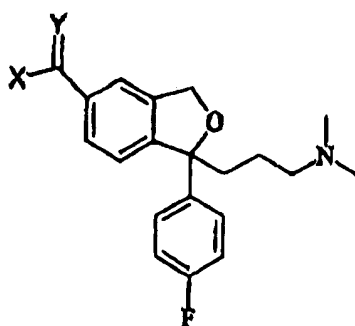
10. 根据权利要求 8 的方法, 其特征在于, 将式 VIII 化合物



15 其中 Z 是 Br 或 I,

在金属催化剂如镍或钯基催化剂存在下与任选被取代的乙烯基或炔基基团偶联, 然后将乙烯基或炔基基团氧化成羧基, 得到式 IV 化合物。

20 11. 制备式 VII 化合物的方法,

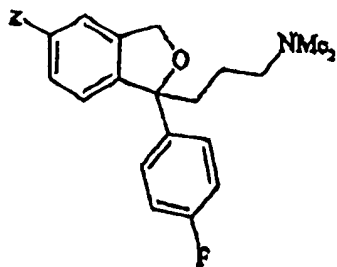


式 VII

其中 X 选自卤素, CN, OR^5 或 SR^6 , 其中 R^5 和 R^6 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被下列基团取代的: 卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基, NR^7R^8 , 其中,
 5 R^7 和 R^8 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的;

Y 是 O, S 或 NR^9 , 其中 R^9 选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -
 10 烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的;

该方法包括将式 VIII 化合物转化为式 VII 化合物,

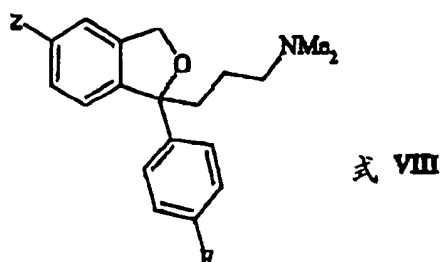


式 VIII

15 其中 Z 是卤素。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其特征在于, 经下列步骤得到式 VII 化合物:

i) 将式 VIII 化合物



其中 Z 是卤素,

与 Mg 或有机锂化合物例如正丁基锂反应, 或与有机金属配合物反应形成第一中间体, 所述的有机金属配合物由 Mg 和/或 Mn 和/或 Li 和烷基或芳基组成;

ii) 随后所述的第一中间体与 CO_2 , CS_2 或式 IX 化合物反应, 得到式 VII 化合物,



其中 A 和 X 独立地选自卤素, CN, OR^5 或 SR^6 , 其中 R^5 和 R^6 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被下列基团取代的: 卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基, NR^7R^8 , 其中, R^7 和 R^8 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的; Y 是 O, S 或 NR^9 , 其中 R^9 选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的。

13. 用根据权利要求 1-7 任一项的方法生产的碱形式的西酞普兰或其任何适当的盐。

14. 一种药物组合物, 含有根据权利要求 10 的碱形式的西酞普兰或其任何适当的盐。

说 明 书

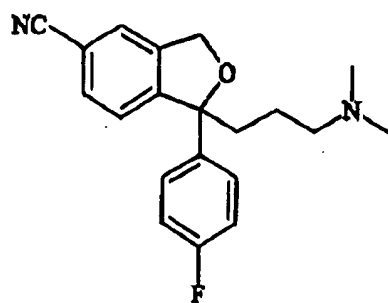
制备西酞普兰的方法

技术领域

- 5 本发明涉及制备公知的抗抑郁药西酞普兰 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈的方法,制备在西酞普兰的制备中使用的中间体的方法和将所述的中间体转化为西酞普兰的方法。

10 背景技术

西酞普兰是公知的抗抑郁药,已经面市数年,其结构式如下:



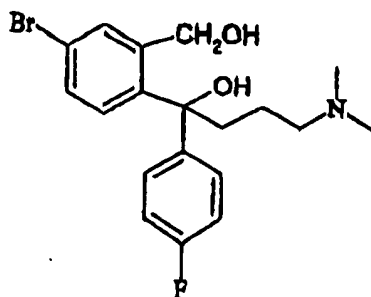
式I

- 它为选择性的、中枢活性的 5-羟色胺 (5-羟基色胺; 5-HT) 再摄取抑制剂, 因此具有抗抑郁活性。在一些出版物中已经报道了该化合物的抗抑郁活性, 例如 J. Hyttel Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295 和 A. Gravem Acta Psychiatr. Scand. 1987, 75, 478-486。在 EP-A- 474580 中进一步公开了在治疗痴呆和脑血管疾病方面的作用。

- 在与 US 4136193 相应的 DE 2657013 中首次公开了西酞普兰。该专利公开描述了一种制备西酞普兰的方法并略述了可用于制备西酞普兰的另一种方法。

根据所描述的方法, 在作为缩合剂的甲基亚硫酸基甲基化物存在下, 相应的 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈与 3-(N,N-二甲基氨基)丙基氯反应。起始原料通过相应的 5-溴衍生物与氯化亚铜反应制备。

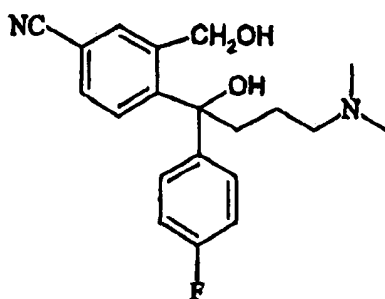
- 25 根据仅简要描述的方法, 通过在脱水剂存在下使式 II 化合物进行闭环反应



式 II

以及然后用氰化亚铜交换 5-溴基团得到西酞普兰。式 II 的起始原料通过两个连续的格氏反应，即，分别用 4-氟苯基氯化镁和 N,N-二甲基氨基丙基氯化镁，由 5-溴-2-苯并[c]呋喃酮得到。

- 5 在 US 4650884 中描述了制备西酞普兰的新的、令人惊奇的方法和中间体，根据该方法，将式 III 中间体



式 III

用浓硫酸脱水进行闭环反应以得到西酞普兰。式 III 中间体通过两个连续的格氏反应，即，分别用 4-氟苯基卤化镁和 N,N-二甲基氨基丙基卤化镁，由 5-氟基-2-苯并[c]呋喃酮得到。

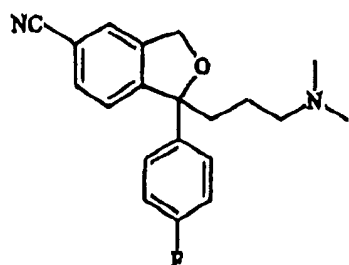
- 10 在国际申请 W098019511、W098019512 和 W098019513 中公开了其它方法。W098019512 和 W098019513 涉及的方法中 5-氟基、5-烷氧基羰基或 5-(仲氨基羰基)-2-苯并[c]呋喃酮进行两个连续的格氏反应，闭环反应，以及将得到的 1,3-二氢异苯并呋喃衍生物转化成相应的 5-氟基化合物，即，西酞普兰。国际专利申请 W098019511 公开了
- 15 制备西酞普兰的方法，其中 (4-取代-2-羟基甲基苯基)-(4-氟苯基)甲醇化合物进行闭环反应，得到的 5-取代的 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃转化为相应的 5-氟基衍生物，用 (3-二甲基氨基)丙基卤化物将该化合物烷基化，得到西酞普兰。

- 20 最后，在 US4943590 中公开了制备西酞普兰的单个对映体的方法，其中还指出式 III 中间体的闭环反应可经不稳定的酯用碱进行。

现已惊奇地发现，西酞普兰可使用方便的起始原料用新的、有利的、安全的方法制备。

发明内容

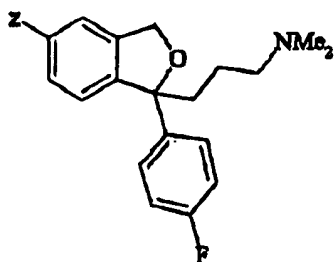
5 因此，本发明涉及新的制备式 I 的西酞普兰的方法，



式 I

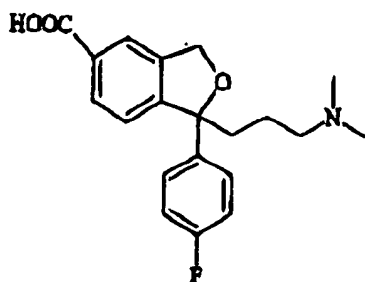
包括：

将式 VIII 化合物转化为式 IV 化合物，



式 VIII

其中 Z 是卤素，



式 IV

10 随后将式 IV 化合物转化为西酞普兰。

特别地，本发明涉及这样一种方法，其中包括：

i) 将式 IV 化合物与脱水剂和式 $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$ 的磺酰胺反应，其中 R 是：

a) 任选被取代的 NH_2 ，或 C_{1-6} 烷氧基，

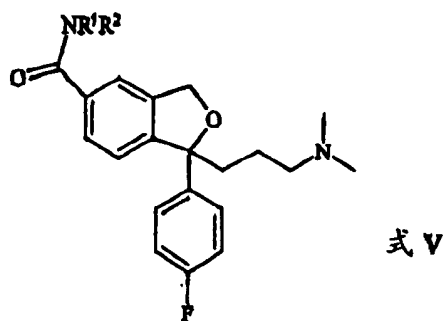
15 b) 任选被卤素， C_{1-4} 烷基，氰基，羟基， C_{1-4} 烷氧基，三氟

甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的芳氧基或杂芳氧基, 或

c) 任选被卤素, C_{1-4} 烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的芳基或杂芳基;

或

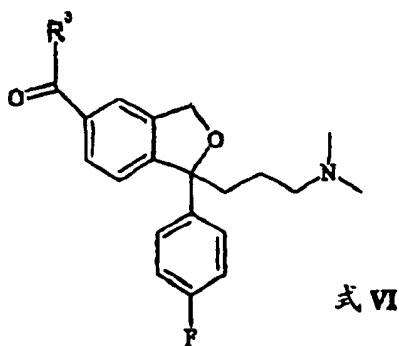
ii) 将式 IV 化合物转化为相应的式 V 酰胺



其中 R^1 和 R^2 独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 被一个或多个选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 芳基和杂芳基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 芳氧基, 杂芳氧基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, 或三取代的甲硅烷基, 其中三取代的甲硅烷基中取代基独立地是 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或芳基- C_{1-6} -烷基, 然后将式 V 酰胺与脱水剂反应,

从而得到碱形式的西酞普兰或其药学上可接受的盐。

15 将式 IV 的 5-羧基衍生物转化为式 V 的酰胺的反应可以通过式 VI 的活化酸衍生物进行:

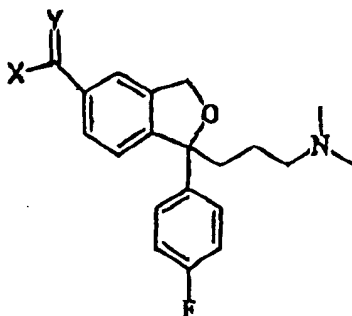


其中 R^3 是卤素, C_{1-6} 烷氧基, 芳氧基, 杂芳氧基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, 烷基碳酸酯, 芳基碳酸酯, 烷基氨基甲酸酯, 芳基氨基甲酸酯, 烷基硫代碳酸酯, 芳基硫代碳酸酯, 烷基硫代氨基甲酸酯, 芳基硫代氨基甲酸酯, 烷基酰氧基, 芳基酰氧基, 取代的或未取代的芳

基或取代的或未取代的杂芳基。

在另一方面，本发明涉及制备式 IV 中间体的方法，包括将其中 Z 是卤素的式 VIII 化合物转化为式 IV 化合物。

在另一方面，本发明涉及制备式 VII 中间体的方法，

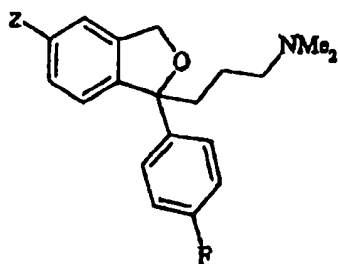


式 VII

- 5 其中 X 选自卤素，CN，OR⁵ 或 SR⁵，其中 R⁵ 和 R⁶ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基，芳基，杂芳基或苄基，这些 C₁₋₆ 烷基，芳基，杂芳基或苄基是未取代的或被下列基团取代的：卤素，C₁₋₄-烷基，氰基，羟基，C₁₋₄ 烷氧基，三氟甲基，硝基，氨基，C₁₋₄ 烷基氨基或二-C₁₋₄-烷基氨基，NR⁷R⁸，其中，R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢，C₁₋₆ 烷基，芳基，杂芳基或苄基，这些 C₁₋₆ 烷基，芳基，杂芳基或苄基是未取代的或被卤素，C₁₋₄-烷基，氰基，羟基，C₁₋₄ 烷氧基，三氟甲基，硝基，氨基，C₁₋₄ 烷基氨基或二-C₁₋₄ 烷基氨基取代的；

- 15 Y 是 O，S 或 NR⁹，其中 R⁹ 选自氢，C₁₋₆ 烷基，芳基，杂芳基或苄基，这些 C₁₋₆ 烷基，芳基，杂芳基或苄基是未取代的或被卤素，C₁₋₄-烷基，氰基，羟基，C₁₋₄ 烷氧基，三氟甲基，硝基，氨基，C₁₋₄ 烷基氨基或二-C₁₋₄ 烷基氨基取代的；

该方法包括：将式 VIII 化合物转化为式 VII 化合物，



式 VIII

其中 Z 是卤素。

在另一方面，本发明涉及抗抑郁药物组合物，含有用本发明方法制备的碱形式的西酞普兰或其任何适当的盐。

在整个说明书和权利要求中，术语“脱水剂”指任何适用的脱水剂，本领域技术人员可容易地确定最佳的试剂。适合的脱水剂的例子是 SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , SOBr_2 , POBr_3 , PBr_5 , SOI_2 , POI_3 , PI_5 , P_4O_{10} , 草酰氯，羰基二咪唑和 Vilsmeier 试剂。优选使用含氯的试剂，最优选 SOCl_2 或 POCl_3 。Vilsmeier 试剂通过混合 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 和脱水剂形成，例如 DMF/SOCl_2 和 DMF/POCl_3 。

在整个说明书和权利要求中， C_{1-6} 烷基指支化的或未支化的有 1-6 个碳原子的烷基，诸如甲基，乙基，1-丙基，2-丙基，1-丁基，2-丁基，2-甲基-2-丙基，2,2-二甲基-1-乙基和 2-甲基-1-丙基。类似地， C_{1-4} 烷基指有 1-4 个碳原子的这样的基团， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷基氨基指其中烷基部分如所定义的这样的基团。

卤素指氟，氯，溴或碘。

在本发明的方法 i) 中，一种可能的但非限制性的反应机理是式 IV 的 5-羧基化合物与脱水剂反应以形成相应的活化的衍生物，其随后与磺酰胺 $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$ 反应，从而形成西酞普兰。在最后一反应中，催化量的酸可能是必需的。

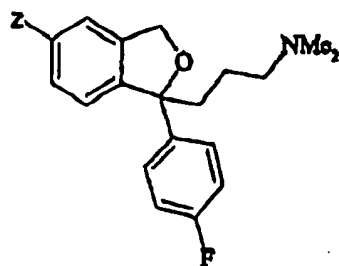
在该方法中使用的磺酰胺 $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}$ 优选是磺酰胺 $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 。

在该方法中使用的任选被取代的 NH_2 优选是叔丁胺。

在本发明方法中与脱水剂的反应可不使用溶剂或在适合的诸如环丁砜或乙腈之类的溶剂中进行。当在 ii) 的脱水反应中使用溶剂时，可能需要催化量的 N,N-二甲基甲酰胺。

在本发明的一个优选实施方案中，制备西酞普兰和/或式 IV 或式 VII 化合物的方法包括：

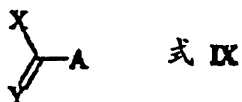
a) 将式 VIII 的 5-卤代类似物



式 VIII

其中 Z 是卤素,

与 Mg 或有机锂化合物例如正丁基锂反应, 或与有机金属配合物反应, 所述的有机金属配合物由 Mg 和/或 Mn 和/或 Li 和烷基或芳基组成, 随后与 CO_2 , CS_2 或式 IX 的化合物反应,

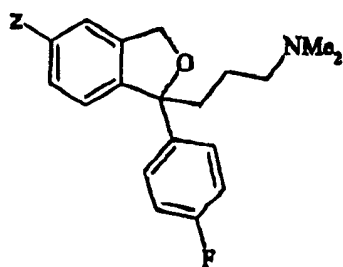


式 IX

- 5 其中 A 和 X 独立地选自卤素, CN, OR^5 或 SR^6 , 其中 R^5 和 R^6 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被下列基团取代的: 卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基, NR^7R^8 , 其中, R^7 和 R^8 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基,
- 10 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的; Y 是 O, S 或 NR^9 , 其中 R^9 选自氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基, 这些 C_{1-6} 烷基, 芳基, 杂芳基或苄基是未取代的或被卤素, C_{1-4} -烷基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, 三氟甲基, 硝基,
- 15 氨基, C_{1-4} 烷基氨基或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的;

并在制备西酞普兰或式 IV 化合物的方法中, 随后与水, 氢氧化物如氢氧化钠, 或酸的水溶液反应;

b) 将式 VIII 化合物



式 VIII

其中 Z 是 Br 或 I,

在金属催化剂如镍或钯基催化剂存在下与任选被取代的乙烯基或炔基属基团偶联，然后将乙烯基或炔基属基团氧化成羧基，得到式 IV 化合物；

- 5 在方法 a) 中，有机金属配合物的例子是式 $(R^4)_3MgLi$ 的三烷基镁化物 (magnesate)，式 $(R^4)_3MnLi$ 的三烷基锰化物 (magnesate) 和式 $(R^4)_3MnMgBr$ 的混合的镁和锰配合物，其中 R^4 表示可以相同或不同的 C_{1-6} 烷基或芳基。由格氏试剂 R^4MgX (X 是卤素) 和有机锂例如正丁基锂可就地制备三烷基镁化物。从 $MnCl_2$ 和有机锂例如正丁基锂可就地生成三烷基锰化物。由格氏试剂 R^4MgX 和 $MnCl_2$ 可制备 $(R^4)_3MnMgBr$ 。
- 10 如 US 4136193 所述可得到起始的式 VIII 的 5-溴代化合物。

- 在方法 a) 中，式 IX 起始原料的例子是氯甲酸乙酯，氯甲酸苯酯，氯甲酸苄基酯，氯甲酸乙烯基酯，氯甲酸异丁酯，硫代氯甲酸乙酯，氯基甲酸甲酯，羰基二咪唑和碳酸二乙酯。可从市场购买或用文献中的方法制备式 IX 起始原料。
- 15

- 在方法 b) 中，镍基催化剂可以是任何适合的起催化剂作用的含 $Ni(0)$ 或 $Ni(II)$ 的配合物，诸如 $Ni(PPh_3)_3$ 和 $(\sigma\text{-芳基})-Ni(PPh_3)_2Cl$ ，而钯基催化剂可以是任何适合的含 $Pd(0)$ 或 $Pd(II)$ 的催化剂，诸如 $Pd(PPh_3)_4$ ， $Pd(dba)_3$ 和 $Pd(PPh)_2Cl_2$ 。氧化剂可以是任何适合的试剂，诸如在钯催化剂存在下的过氧化物。其中 B 是三氟甲磺酸酯基团的起始化合物可如 WO 0013648 所述得到。与式 VIII 化合物偶联的乙烯基或炔基属基团的例子包括丙烯酸甲酯，1-溴丁-1-烯，丙炔，三甲基(丙-1-烯基)锡烷，E-1-己烯基硼酸和三氟甲基磺酸丙-1-烯基酯。
- 20

- 式 I 化合物可以游离碱的形式使用，或作为其药理学上可接受的酸加成盐使用。作为酸加成盐，可使用与有机或无机酸形成的盐。这样的有机盐的例子是与马来酸，富马酸，苯甲酸，抗坏血酸，琥珀酸，草酸，二亚甲基水杨酸，甲磺酸，乙二磺酸，乙酸，丙酸，酒石酸，水杨酸，柠檬酸，葡萄糖酸，乳酸，苹果酸，扁桃酸，肉桂酸，柠檬酸，天门冬氨酸，硬脂酸，棕榈酸，衣康酸，乙醇酸，对氨基苯甲酸，谷氨酸，苯磺酸和茶碱乙酸的盐，以及其 8-卤代茶碱例如 8-溴代茶碱。这样的无机盐的例子是与盐酸，氢溴酸，硫酸，氨基磺酸，磷酸和硝酸的盐。
- 25
- 30

所述化合物的酸加成盐可以用本领域已知的方法制备。所述碱与计算量的酸在可与水混溶的溶剂诸如丙酮或乙醇中反应，然后通过浓缩和冷却分离盐；或者所述碱与过量的酸在不与水混溶的溶剂诸如乙醚，乙酸乙酯或二氯甲烷中反应，自动分离出盐。

5 本发明的药物组合物可用任何适合的方法以任何适合的剂型给药，例如以片剂，胶囊，粉剂或糖浆口服，或非肠道给予常用的无菌注射液。

本发明的药物制剂可用本领域的常规方法制备。例如，将活性成分和常规的辅剂和/或稀释剂混合，然后在常规压片机上将混合物压片，这样可以制备片剂。辅剂或稀释剂的例子包括：玉米淀粉，土豆淀粉，滑石，硬脂酸镁，明胶，乳糖，树胶等。可使用任何其它的辅剂或添加剂如着色剂，芳香剂，防腐剂等，前提条件是它们与活性成分相容。

15 将活性成分和可能的添加剂溶于一部分注射用溶剂，优选无菌水，将溶液调节到所需的体积，灭菌并灌装到适合的安瓿或小瓶中，这样可以制备注射液。可加入任何本领域常用的适合的添加剂，诸如紧张剂，防腐剂，抗氧化剂等。

具体实施方式

20 通过下列实施例进一步详细说明本发明，但不应认为这些实施例对本发明的范围有所限制。

实施例 1

25 5-羧基-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃

方法 a) -Mg

30 将 1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基溴化镁在无水 THF (90ml) 中的溶液 (从 5-溴-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃 (9g, 0.024mol) 和镁 (0.73g, 0.03mol) 用常规方法制备) 加入干固体 CO₂ (50g) 中。加完以后，将混合物置于室温下 16 小时。

真空下除去挥发性物质，用水(100g)溶解残留物。通过加入盐酸(水溶液，4N)将 pH 调节到 5.5。用甲苯(100ml)萃取水相。

真空下除去甲苯，得到油状标题化合物。产量 6g。

5 方法 a) -正丁基锂

向 5-溴-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃(9g, 0.024mol)在叔丁基甲基醚(150ml)中的溶液在-78℃至-65℃下加入正丁基锂(在己烷中 1.6M, 40ml)。用 2 小时将溶液的温度升至-30℃。将反应混合物加入干固体 CO₂(50g)中。加完以后，
10 将混合物置于室温下 16 小时。真空下除去挥发性物质，用水(100g)溶解残留物。通过加入盐酸(水溶液，4N)将 pH 调节到 5.5。用甲苯(100ml)萃取水相。真空下除去甲苯，得到油状标题化合物。产量 7.5g。

15 方法 a) -三烷基镁化物

向异丙基氯化镁(8.0ml, 在乙醚中 2M)在 THF(25ml)中的溶液在 0℃加入正丁基锂(20ml, 在己烷中 1.6M)。得到的混合物在 0℃搅拌 1 小时，然后冷却到-78℃，加入 5-溴-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃(5.0g, 13mmol)在 THF(25ml)中的溶液。用 1 小时将混合物温热至-10℃，然后再冷却到-78℃，加入
20 CO₂(5.7g, 130mmol)。将混合物温热至室温，然后蒸发。用离子交换色谱处理残留物(Dowex[®]-50, 酸型)，用 1M NH₃洗脱，得到粘稠油状产物。

25 实施例 2

5-氟基-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃(西酞普兰，游离碱)

将 5-羧基-1-(4-氟苯基)-1-(3-二甲基氨基丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃(5g, 0.015mol)和硫酰胺(1.65g, 0.017mol)溶于环丁砜
30 (15ml)中。在室温下加入亚硫酰氯(2.25g, 0.019mol)，将反应混合物的温度升至 130℃保持 2 小时。将反应混合物冷却到 75℃，加入水(25ml)。温度在 75℃保持 15 分钟，然后将反应混合物冷却到室温。

01.08.17

用氨水将 pH 调节到 9，然后加入正庚烷(75ml)。温度升至 70℃，分离热的正庚烷层，冷却得到结晶的标题化合物。产量 3.77g. 纯度(HPLC 峰面积)>97%.